

**USE OF A TOCOPHEROL PHOSPHATE OR ONE OF ITS DERIVATIVES, FOR THE PREPARATION OF COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND COMPOSITIONS SO OBTAINED**

|                     |   |   |   |
|---------------------|---|---|---|
| Publication number: | WO9302661   | Also published as:                      | <input type="checkbox"/> EP0597025 (A1) |
| Publication date:   | 1993-02-18  | <input type="checkbox"/> FR2679904 (A1) | <input type="checkbox"/> EP0597025 (A0) |
| Inventor:           | MEYBECK ALAIN (FR); DUMAS MARC (FR); BONTE FREDERIC (FR); MARECHAL CHRISTIAN (FR)   | <input type="checkbox"/> CA2114225 (A1) | <input type="checkbox"/> EP0597025 (B1) |
| Applicant:          | LVMH RECH (FR)  |   |   |
| Classification:     |   | Cited documents:                        | <input type="checkbox"/> EP0236120      |
| International:      | A61K8/55; A61K8/00; A61K8/02; A61K8/14; A61K8/58; A61K8/67; A61K8/97; A61K9/06; A61K9/08; A61K31/355; A61K31/665; A61Q1/00; A61Q1/02; A61Q1/12; A61Q17/00; A61Q19/00; C07F9/655; A61K8/00; A61K8/02; A61K8/14; A61K8/30; A61K8/96; A61K9/06; A61K9/08; A61K31/352; A61K31/665; A61Q1/00; A61Q1/02; A61Q1/12; A61Q17/00; A61Q19/00; C07F9/00; (IPC1:7); A61K7/06; A61K7/48; A61K9/127; A61K31/665; C07F9/655 | <input type="checkbox"/> EP0376162      | <input type="checkbox"/> EP0288969      |
| European:           | A61K8/67L; A61K31/355; A61K31/665; A61Q1/02; A61Q17/00; A61Q19/00; C07F9/655P60   | <input type="checkbox"/> WO8903689      | <input type="checkbox"/> EP0332478      |
| Application number: | WO1992FR00748; 19920730   | more >>                                 |   |
| Priority number(s): | FR19910009825; 19910801   |   |   |
|                     |   | Report a data error here                |   |

Abstract not available for WO9302661  
 Abstract of corresponding document: FR2679904

Use of a tocopherol phosphate, other than alpha-tocopherol phosphate, especially in its dl or d form, or one of its esters having general formula (I) in which: R' is hydrogen atom, an alkyl radical having from 1 to 4 carbon atoms, such as the methyl or ethyl radical in particular, R''O is a tocopheryl radical; R'' is a hydrogen atom, an alkyl radical having from 1 to 4 carbon atoms, such as the methyl or ethyl radical in particular, or R''O is an oxyethylene chain, of formula (a) in which R4 and R5 are independently a hydrogen atom or a methyl radical, and n is an integer of 1 or over; R1, R2 and R3 are independently a hydrogen atom or a methyl radical, it being understood that R1, R2 and R3 cannot simultaneously be a methyl radical. A represents the groups (b), or (c). The invention also concerns the use of cosmetically or of pharmaceutically acceptable salts of said compound in the preparation of a cosmetic or pharmaceutical, especially dermatological, composition characterized by having a reduced allergizing or irritating potential, or used in the prevention or treatment of allergic conditions, such as cutaneous allergy or bronchial or inflammatory asthma, or in the prevention or treatment of the harmful effects of free radicals.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|  |    |   |
|--|----|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :<br>A61K 7/48, 7/06, 31/665<br>A61K 9/127, C07F 9/655 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 93/02661<br>(43) Date de publication internationale: 18 février 1993 (18.02.93) |
|--|----|---|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00748

(22) Date de dépôt international: 30 juillet 1992 (30.07.92)

(30) Données relatives à la priorité:  
91/09825 1er août 1991 (01.08.91) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 48-50, rue de Seine, B.P. 79, F-92703 Colombes Cédex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MEYBECK, Alain [FR/FR]; Les Poissons, 20 ter, rue de Bezons, F-92400 Courbevoie (FR). DUMAS, Marc [FR/FR]; 54, rue de l'Industrie, F-92700 Colombes (FR). BONTE, Frédéric [FR/FR]; 5, place Chartras, F-92400 Courbevoie (FR). MARECHAL, Christian [FR/FR]; 7, rue Charlot, F-75003 Paris (FR).

(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc.; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).

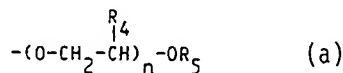
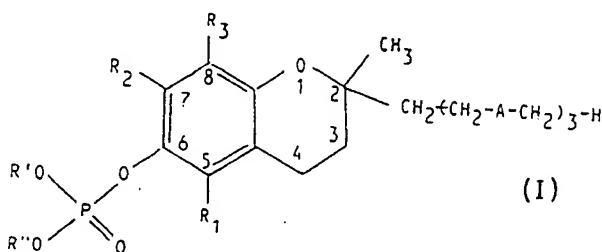
(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE).

Publiée

*Avec rapport de recherche internationale.**Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont requises.*

(54) Title: USE OF A TOCOPHEROL PHOSPHATE OR ONE OF ITS DERIVATIVES, FOR THE PREPARATION OF COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND COMPOSITIONS SO OBTAINED

(54) Titre: UTILISATION D'UN PHOSPHATE DE TOCOPHEROL, OU DE L'UN DE SES DERIVES, POUR LA PREPARATION DE COMPOSITIONS COSMETIQUES OU PHARMACEUTIQUES ET COMPOSITIONS AINSI OBTENUES



## (57) Abstract

Use of a tocopherol phosphate, other than alpha-tocopherol phosphate, especially in its dl or d form, or one of its esters having general formula (I) in which: R' is hydrogen atom, an alkyl radical having from 1 to 4 carbon atoms, such as the methyl or ethyl radical in particular, R'O is a tocopheryl radical; R'' is a hydrogen atom, an alkyl radical having from 1 to 4 carbon atoms, such as the methyl or ethyl radical in particular, or R''O is an oxyethylene chain, of formula (a) in which R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> are independently a hydrogen atom or a methyl radical, and n is an integer of 1 or over; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are independently a hydrogen atom or a methyl radical, it being understood that R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> cannot simultaneously be a methyl radical. A represents the groups (b), or (c). The invention also concerns the use of cosmetically or of pharmaceutically acceptable salts of said compound in the preparation of a cosmetic or pharmaceutical, especially dermatological, composition characterized by having a reduced allergizing or irritating potential, or used in the prevention or treatment of allergic conditions, such as cutaneous allergy or bronchial or inflammatory asthma, or in the prevention or treatment of the harmful effects of free radicals.

(57) Abrégé La présente invention concerne l'utilisation d'un phosphate de tocophérol, autre que le phosphate d'alpha-tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou de l'un de ses esters, de formule générale (1) dans laquelle: R' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, R'O représente un radical tocophéryle; R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'un particulier le radical méthyle ou éthyle, ou R'O représente une chaîne oxyéthylénée, de formule (a) dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et n représente un nombre entier supérieur ou égal à 1; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, étant entendu que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ne peuvent pas représenter simultanément un radical méthyle. A représente les groupes (b), ou (c) ou de l'un de ses sels, cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, à potentiel allergisant ou irritant réduit, ou destiné à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoire, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres.

#### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Autriche                  | FI | Finlande                                   | ML | Mali                  |
| AU | Australie                 | FR | France                                     | MN | Mongolie              |
| BB | Barbade                   | GA | Gabon                                      | MR | Mauritanie            |
| BE | Belgique                  | GB | Royaume-Uni                                | MW | Malawi                |
| BF | Burkina Faso              | GN | Guinée                                     | NL | Pays-Bas              |
| BG | Bulgarie                  | GR | Grèce                                      | NO | Norvège               |
| BJ | Bénin                     | HU | Hongrie                                    | PL | Pologne               |
| BR | Brésil                    | IE | Irlande                                    | RO | Roumanie              |
| CA | Canada                    | IT | Italie                                     | RU | Fédération de Russie  |
| CF | République Centrafricaine | JP | Japon                                      | SD | Soudan                |
| CG | Congo                     | KP | République populaire démocratique de Corée | SE | Suède                 |
| CH | Suisse                    | KR | République de Corée                        | SN | Sénégal               |
| CJ | Côte d'Ivoire             | LI | Liechtenstein                              | SU | Union soviétique      |
| CM | Cameroon                  | LK | Sri Lanka                                  | TD | Tchad                 |
| CS | Tchécoslovaquie           | LU | Luxembourg                                 | TG | Togo                  |
| DE | Allemagne                 | MC | Monaco                                     | US | Etats-Unis d'Amérique |
| DK | Danemark                  | MG | Madagascar                                 |    |                       |
| ES | Espagne                   |    |  |    |                       |

Utilisation d'un phosphate de tocophérol, ou de l'un de ses dérivés, pour la préparation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques et compositions ainsi obtenues.

La présente invention concerne généralement l'utilisation  
05 d'un phosphate de tocophérol, ou de l'un de ses esters ou de ses sels, pour la préparation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques à activité anti-allergique, anti-inflammatoire ou destinés à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres, ainsi que les compositions  
10 cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques à activité anti-allergique, anti-inflammatoire ou destinés à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres, l'incorporant.

On sait que la vitamine E a comme nom commun notamment  
15 l'alpha-tocophérol (voir Merck Index, 11<sup>ème</sup> édition, Référence 9 832, page 1 437).

L'alpha-tocophérol se trouve à l'état naturel dans de nombreuses plantes, habituellement avec d'autres composés tels que le bêta-tocophérol, le gamma-tocophérol ou le delta-tocophérol.

20 On sait également que les tocophérols se présentent sous les deux formes dl ou d.

L'alpha-tocophérol est essentiellement utilisé pour lutter contre les déficiences en vitamine E, ou comme facteur nutritionnel, notamment pour lutter contre la dégénérescence musculaire.  
25

Il est également utilisé comme anti-oxydant, mais à des doses très spécifiques.

On a également décrit des esters d'α-tocophérol, et en particulier le succinate, le nicotinate ou l'acétate (Merck Index,  
30 10<sup>ème</sup> édition, Références 9 832, 9 833, page 1 437). La synthèse de l'acétate d'alpha-tocophérol est également décrite dans le document US-A-2 723 278, celle d'autres esters est décrite dans le document J. Amer. Chem. Soc. (1943) 65, 918-924.

Le phosphate de dl-alpha-tocophérol est également connu,  
35 (voir P. KÄRRER et al., Helv. Chim. Acta, (1940) 23 1137-8) ainsi que son action sur le métabolisme musculaire (voir J. Biol.

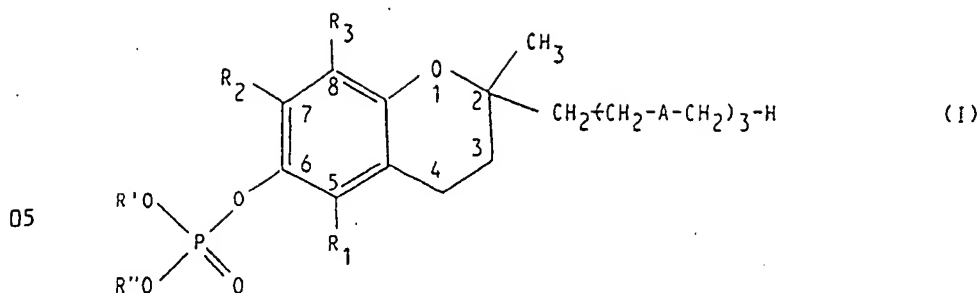
Chem. 1942, 146, pages 309-321). Un autre document décrit le rôle biologique d'anti-oxydant sur du tissu cérébral (Biol. anti-oxydants Trans., 1 st Conf., 1946, pages 61-62). Il a également été décrit une action anticoagulante par une action sur la polymérisa-  
05 tion de la fibrine (Can. J. Biochem. and Physiol. 1959, 37, pages 501-505). Une action anti-microbienne in vitro sur B. Subtilis et S. Aureus a également été décrite (Naturwissenschaften 1960, 47, page 17).

Il a maintenant été découvert, de manière tout à fait  
10 surprenante et inattendue, que les phosphates de tocophérol autres que le phosphate d'alpha-tocophénol, notamment sous leur forme dl ou d, ou de l'un de leurs esters, ou de leurs sels possèdent une activité anti-allergique, anti-inflammatoire, et antiradicalaire, ce qui permet  
15 de les utiliser avantageusement pour la préparation de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, à potentiel allergisant ou irritant réduit, ou destinées à la prévention à au traitement des manifestations allergiques, ou anti-inflammatoires, ou encore à la prévention ou au traitement des  
20 effets nocifs des radicaux libres.

Ainsi, la présente invention a pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une substance active présentant une bonne activité anti-allergique, notamment pour la prévention ou le traitement de l'allergie cutanée  
25 ou de l'asthme bronchique, ou anti-inflammatoire ou encore une activité préventive ou curative des effets nocifs des radicaux libres, en particulier par voie topique ou générale, en constituant ainsi un ingrédient actif précieux pour la préparation de compositions cosmétiques, ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques.

30 La présente invention résout ce nouveau problème technique de manière satisfaisante, selon une solution particulièrement simple, utilisable à l'échelle industrielle.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention couvre l'utilisation d'un phosphate de tocophérol, autre que le  
35 phosphate d'alpha-tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou de l'un de ses esters, de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

10 R' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou R'O représente un radical tocophéryle ;

R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou R''O représente une chaîne oxyéthylénée, de formule

15  $-(O-CH_2-\overset{R_4}{\underset{|}{CH}})_n-OR_5$ , dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et n représente un nombre entier supérieur ou égal à 1 ;

20  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, étant entendu que  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ne peuvent pas représenter simultanément un radical méthyle.

A représente les groupes :  $-\overset{CH_3}{\underset{|}{CH_2}}-\overset{CH_3}{\underset{|}{CH}}-$ , ou  $-\overset{CH_3}{\underset{|}{CH}}=C-$ ,  
ou de l'un de ses sels, cosmétiquement ou pharmaceutiquement  
25 acceptables,

pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, à potentiel allergisant ou irritant réduit, ou destiné à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme  
30 bronchique, ou inflammatoire, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres.

Dans la formule précédente, les composés préférés sont le tocol ; le bêta-tocophérol ou 5,8-diméthyltolcol ; le gamma-tocophérol ou 7,8-diméthyltolcol ; le dzéta-2-tocophérol ou 5,7-diméthyltolcol ; le delta-tocophérol ou 8-méthyltolcol ; l'éta-tocophérol  
35 ou 7-méthyl-tocol ; le tocotriénol ; le dzéta-1-tocophérol ou

5,7,8-triméthyltocotrièn-3',7',11'-ol, l'epsilon-tocophérol ou 5,8-diméthyltocotrièn-3',7',11'-ol ; le gamma-tocotriénol ; et le delta-tocotriénol.

05 Suivant une variante de l'utilisation selon la présente invention, on utilise un mélange de phosphates de tocophérol(s), dont l'un au moins est autre que le phosphate d'alpha-tocophérol, ou de leurs esters ou de leurs sels, obtenu notamment par phosphatation d'un mélange de tocophérols extrait d'une plante, telle que le soja.

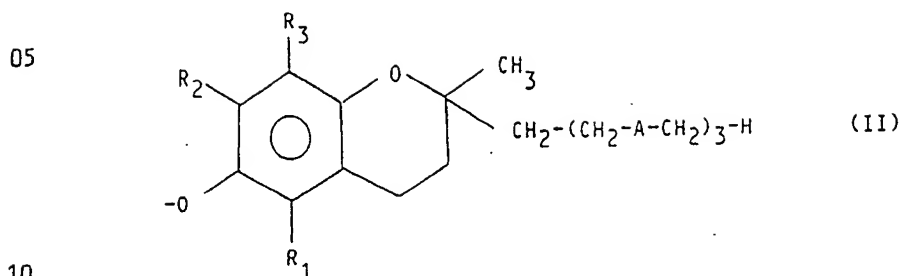
10 La fabrication des phosphates de tocophérol peut être réalisée à partir du procédé bien connu de fabrication du phosphate d'alpha-tocophérol. Un procédé de préparation du phosphate d'alpha-tocophérol ainsi que de ses sels est décrit dans le document JP-A-37-1737 de Tomoda Pharm. Manuf. Co. Limited auquel l'homme de  
15 l'art pourra se reporter.

Ainsi, les produits utilisés conformément à la présente invention seront des phosphates de tocophérol, autres que le phosphate d'alpha-tocophérol, ou leurs esters, ces produits pouvant se présenter sous forme de sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement,  
20 notamment dermatologiques, acceptables, tels que par exemple des sels de métaux alcalins, notamment de sodium (sel monosodique ou disodique), ou alcalino-terreux, notamment de magnésium, ou encore des sels d'ammonium ou d'amines primaires, secondaires ou tertiaires tels qu'en particulier la diéthylamine, la diéthanolamine,  
25 la triéthylamine ou la triéthanolamine.

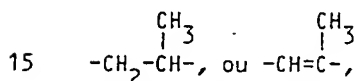
Dans la formule (I), les radicaux alkyles peuvent être à chaîne droite ou ramifiée.

Un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone est par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, de préférence méthyle ou éthyle.  
30

Par radical tocophéryle, on entend désigner le radical de formule (II) suivante :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical méthyle, et A représente les groupes :



lorsque  $R''O$  représente une chaîne oxyéthylénée, n sera généralement supérieur ou égal à 1, par exemple compris entre 2 et 50, de préférence entre 2 et 25 et en particulier égal à 2 ou 5.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux, conforme à l'invention, on utilise un composé de formule I, tel que précédemment défini, de préférence à l'état de sel, sous forme de petites vésicules de type liposome obtenues par dispersion dudit composé ou dudit sel dans l'eau ou dans un milieu aqueux, tel qu'une solution tampon, notamment au moyen d'une agitation mécanique suivie d'une homogénéisation, par exemple à l'aide d'ultra-sons ou d'un homogénéiseur sous pression.

De préférence, on règle la taille de ces vésicules à une valeur comprise environ entre  $6.10^{-2} \mu\text{m}$  et  $2 \mu\text{m}$ , en modifiant les paramètres de l'homogénéisation tels que l'énergie et la durée.

30 Suivant une variante avantageuse du précédent mode de réalisation, le milieu aqueux précité contient un agent biologiquement actif, ledit agent étant encapsulé au moins en partie après dispersion dans les vésicules précitées.

De préférence, l'agent actif précité est une substance anti-allergique, telle qu'un extrait de Scutellaria, comme par exemple un extrait de racine de Scutellaria Baicalensis Georgi

35



décrit dans le document FR-A-2 628 317, ou une substance anti-inflammatoire.

05 Selon un mode de réalisation avantageux de l'utilisation conforme à l'invention, la concentration en poids du composé de formule (I) précité, ou de l'un de ses sels, ou de leurs mélanges, est comprise entre 0,001 et 10 %, de préférence entre 0,01 % et 1 %, et de préférence encore entre 0,05 et 0,5 %, par rapport au poids total de la composition.

10 Selon un mode de réalisation actuellement préféré, le composé de formule (I) précité est le phosphate de delta-tocophérol. Les sels préférés sont les sels monosodiques et le sel disodique.

15 Les composés utilisés conformément à l'invention sont généralement disponibles dans le commerce et peuvent être notamment préparés en suivant des processus décrits dans la littérature, par exemple dans : Chem. Pharm. Bull, (1971), 19, (4), pages 687 à 695 ; Khim.-Pharm. Zh (1983), 17, (7), pages 840 à 844 ; Khim.-Pharm. Zh (1985), 19, (1), pages 75 à 77 ou encore dans les brevets US-2 457 932 ou JP-54-54 978.

20 La nomenclature des tocophérols et des composés dérivés a été décrite dans Européenne J. Biochem., (1982), 123, 473-475. La préparation du delta-tocophérol a été décrite dans J. Am. Chem. Soc. (1947), 69, pages 869-874. De même, la préparation des alpha, bêta et gamma-tocophérol naturel et les certains esters d'intérêt  
25 physiologique a été décrite dans J. Am. Chem. Soc., (1943), 65, pages 918-924. Le document GB-A-900 085 décrit encore un procédé de fabrication de delta-tocophérol. La synthèse de dzeta-1-tocophérol, d'epsilon-tocophérol et des tocotriénols est décrite dans le document Helvetica Chimica Acta (1963), 46, pages 2517-2526. La syn-  
30 thèse d'êta-tocophérol ou 7-méthyl-tocol est décrite dans le document Nature (1956), 177, pages 86-87. D'autres données sur les tocophérols se trouvent dans le Merck Index bien connu à l'homme de l'art.

35 Selon un deuxième aspect, la présente invention couvre une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, à potentiel allergisant ou irritant réduit, ou destinée

notamment à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'ingrédient actif, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables tels que précédemment définis.

Selon une variante de réalisation, les compositions de l'invention comprennent à titre d'ingrédient actif un mélange de phosphates de tocophérol(s), dont l'un au moins est autre que le phosphate d'alpha-tocophérol, ou leurs esters, ou leurs sels, obtenus notamment par phosphatation d'un mélange de tocophérols extrait d'une plante, telle que le soja.

Selon un mode de réalisation avantageux, la composition cosmétique ou dermatologique comprend à titre d'ingrédient actif au moins un composé de formule (I) tel que précédemment défini, de préférence à l'état de sel, sous forme de petites vésicules de type liposome obtenues par dispersion dudit composé ou dudit sel dans l'eau ou dans un milieu aqueux tel qu'une solution tampon, notamment au moyen d'une agitation mécanique suivie d'une homogénéisation, par exemple à l'aide d'ultra-sons ou d'un homogénéiseur sous pression.

De préférence, on règle la taille de ces vésicules à une valeur comprise environ entre  $6.10^{-2} \mu\text{m}$  et  $2 \mu\text{m}$ , en modifiant les paramètres de l'homogénéisation tels que l'énergie et la durée.

Suivant une variante avantageuse du précédent mode de réalisation, le milieu aqueux précité contient un agent biologiquement actif, ledit agent étant encapsulé au moins en partie après dispersion dans les vésicules précitées.

De préférence, l'agent actif précité est une substance anti-allergique, telle qu'un extrait de Scutellaria, comme par exemple un extrait de racine de Scutellaria Baicalensis Georgi décrit dans le document FR-A-2 628 317, ou une substance anti-inflammatoire.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, lesdites compositions cosmétiques ou dermatologiques sont préparées en vue

de présenter un potentiel allergisant ou irritant réduit, ou d'être destinées à la prévention et au traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres.

La concentration en ingrédients actifs, dans ces compositions cosmétiques ou dermatologiques est telle que décrite précédemment pour l'utilisation.

Les compositions selon l'invention peuvent être formulées selon toute forme acceptable pour leur emploi en cosmétologie, dermatologie ou pharmacie. Il peut en particulier s'agir de crème préventive et curative des allergies cutanées, de crème anti-allergique calmante, d'huile calmante anti-allergique, de lotion anti-allergique préventive ou curative, de lotion alcoolique après-rasage pour calmer les irritations de la peau, de crème hypo-allergénique, de solution colloïdale anti-asthmatisque, ou encore de solution destinée à combattre les effets toxiques des radicaux super-oxydes qui se forment lors de la mise en oeuvre de techniques de réanimation avec l'oxygène.

Les compositions selon l'invention peuvent être également formulées sous forme de compositions de maquillage telles que fond de teint, rouge à lèvres, mascara, poudre teintée.

Selon un troisième aspect, la présente invention couvre un procédé pour diminuer le potentiel allergisant ou irritant d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique caractérisé en ce qu'il consiste à incorporer à ladite composition une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I) ou d'au moins l'un de ses sels tels que précédemment définis.

Selon un mode de réalisation actuellement préféré, le composé de formule (I) précité est le phosphate de bêta, ou gamma, ou delta, ou dzéta 1 ou 2, ou éta, ou epsilon-tocophérol ou de gamma-tocotriénol ou de delta-tocotriénol ou de tocotriénol ou encore de tocol. Les sels préférés sont les sels monosodiques et le sel disodique.

Avantageusement, la concentration en composé de formule (I) ou son sel est telle que décrite précédemment pour l'utilisation.

05 Selon une variante de réalisation de ce procédé, on incorpore un mélange de phosphates de tocophérol, dont l'un au moins est autre que le phosphate d'alpha-tocophérol, ou de l'un de leurs sels ou esters, obtenus notamment par phosphatation d'un mélange de tocophérols extrait d'une plante telle que le soja.

10 Selon un quatrième aspect, la présente invention concerne encore un procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou dermatologique, à potentiel allergisant ou irritant réduit, ou destinée en particulier à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au traitement des effets  
15 nocifs des radicaux libres, caractérisé en ce qu'il comprend l'incorporation d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels tels que précédemment définis dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable.

20 Selon un cinquième aspect, la présente invention couvre encore un procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à potentiel allergisant ou irritant réduit, ou destinée à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques telles que l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres, caractérisé  
25 en ce qu'il comprend l'incorporation d'au moins un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels tels que précédemment définis dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

30 L'incorporation du composé de formule I ou de l'un de ses sels dans ladite composition cosmétique, dermatologique ou pharmaceutique peut être effectuée selon différentes manières accessibles à l'homme de l'art, selon le type de formule désirée.

Suivant un mode avantageux de mise en oeuvre desdits procédés de fabrication, lorsque la composition comprend une phase  
35 aqueuse, le composé de formule (I) précité est dispersé, de préférence à l'état de sel tel que déjà défini, préalablement dans

de l'eau ou dans ladite phase aqueuse pour former de petites vésicules, et la dispersion ainsi obtenue est ensuite mélangée aux autres constituants éventuels de la composition.

Selon un sixième aspect, la présente invention couvre un  
 05 procédé de prévention ou de traitement des manifestations  
 allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique,  
 ou inflammatoires, ou de prévention ou de traitement des effets  
 nocifs des radicaux libres, caractérisé en ce qu'il comprend  
 l'administration par voie générale, ou par voie topique, sur les  
 10 régions du corps à traiter, d'une quantité efficace d'au moins un  
 composé de formule (I) ou l'un de ses sels tels que précédemment  
 définis, incorporés dans un excipient, véhicule ou support cosmé-  
 tiquement, dermatologiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

Selon un septième aspect, la présente invention couvre  
 15 encore à titre de produits nouveaux le monophosphate ou diphosphate  
 de tocol, tocotriénol, d'epsilon-tocophérol, de dzéta 1 ou dzéta 2-  
 tocophérol, d'êta-tocophérol, et le diphosphate de bêta, gamma ou  
 delta-tocophérol, ainsi que leurs sels et esters.

L'invention sera maintenant illustrée en détail à l'aide  
 20 de plusieurs exemples de réalisation donnés simplement à titre  
 d'illustration et qui ne sauraient en aucune façon limiter la  
 portée de l'invention.

Dans les exemples, les pourcentages sont donnés en poids  
 sauf indication contraire.

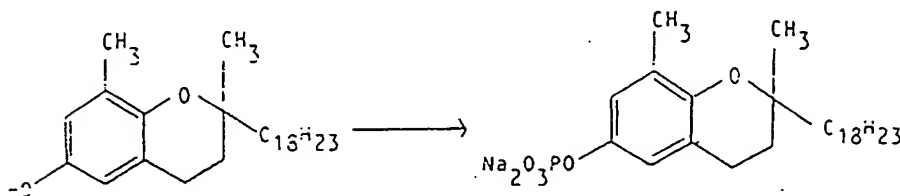
25

#### Exemple 1

##### a) Préparation du sel disodique de phosphate de delta-tocophérol

Le schéma réactionnel est le suivant :

30



35

1)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 4 h. 2)  $\text{H}_2\text{O}$ , reflux, 3 h. 3)  $\text{NaOH}/\text{MeOH}$

Dans un ballon de 500 ml muni d'une agitation magnétique, d'un thermomètre d'une ampoule de coulée et d'un ballon d'argon, on place 8,53 g (55,7 mmol) d'oxychlorure de phosphore dans 80 ml d'éther isopropylique préalablement distillé. On ajoute ensuite une solution de 20 g (49,6 mmol) de delta-tocophérol et de 9,04 g (89,3 mmol) de triéthylamine dans 200 ml d'éther isopropylique, à -20°C (l'addition dure environ 2 h). On laisse encore agiter pendant 2 h à -20°C puis on ajoute 20 ml d'eau en laissant la température remonter à la température ambiante. On chauffe ensuite à reflux pendant 3 h puis on refroidit. On soutire la phase aqueuse, évapore le milieu réactionnel au tiers de son volume, et on ajoute sous agitation une solution de 50 ml de soude méthanolique 10 %. On évapore le solvant et on lave la pâte jaunâtre obtenue avec 20 ml de méthanol refroidi à -20°C. La pâte est ensuite séchée à la pompe à palette à 60°C pendant 12 h. On obtient ainsi 20,3 g (78 %) de sel disodique de delta-tocophérol.

Caractéristiques de l'échantillon ainsi obtenu :

20 RMN <sup>31</sup>-P (CDCl<sub>3</sub>)  
5,9 ppm (monophosphate), -10,67 ppm (pyrophosphate)  
Taux de sodium  
% Na  
calculé 8,73 %  
25 trouvé 5,86 %.

#### b) Préparation d'une solution de phosphate disodique de delta-tocophérol

On pèse 0,8 g de poudre de phosphate disodique de delta-tocophérol obtenu selon l'étape a) ci-dessus.

On verse cette poudre dans 96,2 g d'eau bidistillée, sous agitation que l'on poursuit pendant environ 2 heures.

On obtient ainsi la solution de phosphate disodique de delta-tocophérol.

c) Préparation d'une suspension de phosphate acide de delta-tocophérol

On abaisse le pH de la solution obtenue à l'étape b) jusqu'à 7 sous agitation avec ajout d'environ 3 ml de HCl, 0,5 N, puis on ajuste le pH à 6,0 sous agitation avec HCl 0,1 N. A ce pH, le phosphate-tocophérol est alors sous forme acide.

On effectue ensuite une homogénéisation par ultrasons pendant 10 min à 150 W jusqu'à obtention d'une suspension limpide, donnant lieu à l'obtention de vésicules de type liposome de phosphate de tocophérol acide.

Dans le cas de volumes plus importants, on peut avantageusement utiliser un homogénéiseur sous pression, par exemple de type Manton-Gaulin<sup>®</sup> à la pression de 500 bars environ.

On peut déterminer la dimension des vésicules de phosphate acide de delta-tocophérol ainsi obtenue par exemple au moyen d'un Autosizer 2C de la société MALVERN. Dans cet exemple, la taille moyenne mesurée est de l'ordre de 130 nm.

On observera également que l'on peut réaliser diverses dilutions en modifiant la quantité de composés ajoutés au départ ou en modifiant le volume de la solution de dispersion, ce qui constitue un procédé aisé de préparation de diverses concentrations en principe actif.

Dans l'exemple décrit, on a obtenu environ 100 g de suspension contenant environ 0,8 % de phosphate acide de delta-tocophérol sous forme de vésicules de type liposome, de tailles sensiblement homogènes.

d) Préparation d'une composition gélifiée de phosphate de delta-tocophérol

La suspension homogénéisée obtenue précédemment à l'étape c) peut être gélifiée par mélange avec un gel, tel qu'un gel de polymère vinylique, en particulier commercialisé sous la dénomination commerciale Carbopol<sup>®</sup> 940.

D'une façon connue en soi, on peut préparer ce gel par exemple en dispersant 1 g de Carbopol<sup>®</sup> 940 dans 99 g d'eau en

présence d'un conservateur, puis, après gonflement, en neutralisant à pH 7,5, avec par exemple de la triéthanolamine.

Aux 100 g de suspension homogénéisée obtenue précédemment, on ajoute 100 g de ce gel, pour obtenir une composition  
95 gélifiée, dont la concentration en phosphate de delta-tocophérol est d'environ 0,4 %.

Des compositions gélifiées de concentrations variées en phosphate de delta-tocophérol peuvent être obtenues en suivant le procédé indiqué ci-dessus.

10

#### Exemple 2

##### Mise en évidence de l'inhibition de la phospholipase A<sub>2</sub> (ou PLA<sub>2</sub>)

On mesure l'inhibition de la phospholipase A<sub>2</sub> qui intervient dans la production des médiateurs de l'allergie et de  
15 l'inflammation, notamment dans la réaction inflammatoire des allergies cutanées, selon le protocole décrit par H. W. Tchang, I. Kudo, M. Tomita et K. Inoue dans J. Biol. Chem., 1987, 102, 147-154.

On isole la phospholipase A<sub>2</sub> de la cavité péritonéale de  
20 rat. La PLA<sub>2</sub> hydrolyse la liaison ester en position 2 du glycérol d'une phosphatidyléthanolamine, cette position étant occupée par un reste d'acide gras marqué au carbone 14. L'acide gras radioactif libéré sera extrait puis dosé en scintillation liquide. En présence de l'inhibiteur de la PLA<sub>2</sub>, cette hydrolyse sera plus  
25 faible et l'on dosera donc moins d'acide gras libéré.

En pratique, on met la PLA<sub>2</sub> et le produit à tester dans un tampon Tris-HCl 0,1 M, pH = 9, contenant 4 mmol de Ca<sup>++</sup> et on incube 20 min à 37°C sous agitation. Après ce temps de contact, on ajoute la phosphatidyléthanolamine marquée et on incube de nouveau  
30 20 min à 37°C sous agitation pour permettre l'hydrolyse de ce substrat. On extrait alors, par du n-heptane, l'acide gras marqué libéré au cours de l'hydrolyse, celui-ci étant alors dosé en scintillation liquide. On détermine alors la concentration d'inhibition 50 (CI<sub>50</sub>), c'est-à-dire la concentration  
35 de produit à tester pour laquelle la quantité d'acide gras marqué



Libéré est la moitié de celle que l'on obtient en absence de produit (témoin).

Ainsi, avec le sel disodique de phosphate de delta-tocophérol préparé à l'étape b) de l'exemple 1, on obtient une  $CI_{50}$  de 10  $\mu\text{g/ml}$ . Cette concentration est faible et démontre une très bonne activité inhibitrice du sel disodique de phosphate de delta-tocophérol.

Exemples de formules pharmaceutiques ou cosmétiques contenant du phosphate de vitamine E

Exemple 3

Crème préventive et curative des allergies cutanées.

Composition :

|    |   |         |
|----|---|---------|
| 15 | A - Cera bellina  | 5,00 g  |
|    | Silicone 200  | 1,50 g  |
|    | Squalane  | 5,00 g  |
|    | Myglyol 812   | 5,00 g  |
|    | Nylon 12 SP 500   | 3,00 g  |
| 20 | BHT   | 0,05 g  |
|    | B - eau déminéralisée                                       | 49,56 g |
|    | EDTA  | 0,10 g  |
|    | Propylène glycol  | 4,00 g  |
| 25 | Carbopol <sup>®</sup> 1342                                  | 0,45 g  |
|    | Triéthanolamine   | 0,54 g  |
|    | Dispersion de phosphate de delta-tocophérol à 0,4 %, pH 6,6 | 25,00 g |
| 30 | C - Germaben II <sup>®</sup>                                | 0,80 g  |

Mode opératoire : On chauffe le mélange A sous agitation, afin d'obtenir un mélange homogène. Pour préparer le mélange B, on disperse le Carbopol<sup>®</sup> 1342 dans la solution aqueuse contenant l'EDTA et le propylène glycol dans 49,56 g d'eau distillée, et on

neutralise avec la triéthanolamine. On ajoute ensuite la dispersion à 0,4 % (non gélifiée) de phosphate de delta-tocophérol obtenue selon l'exemple 1.

05 On porte ensuite le mélange B à 75°C et on le maintient à cette température sous agitation pendant que l'on y ajoute le mélange A. On laisse refroidir à 45°C, puis on ajoute le Germaben II<sup>®</sup>, et on laisse refroidir encore, sous agitation, jusqu'à température ambiante.

On obtient ainsi une crème.

10

#### Exemple 4

Crème anti-allergique calmante

##### Composition :

|    |   |         |
|----|---|---------|
| 15 | A - Lécithine de soja                           | 2,00 g  |
|    | Huile végétale                                  | 8,50 g  |
| 20 | B - Eau déminéralisée                           | 58,85 g |
|    | EDTA  | 0,10 g  |
|    | Glycérine                                       | 4,00 g  |
|    | Carbopol <sup>®</sup> 940                       | 0,35 g  |
|    | Triéthanolamine                                 | 0,40 g  |
|    | Germaben II <sup>®</sup>                        | 0,80 g  |
| 25 | C - Dispersion de phosphate<br>delta-tocophérol |         |
|    | à 0,4%, pH 6,6                                  | 25,00 g |

30 Mode opératoire : On chauffe sous agitation l'huile végétale et la lécithine jusqu'à dissolution complète, et on laisse refroidir à température ambiante. Le mélange B est obtenu en dispersant le Carbopol<sup>®</sup> 940 dans le mélange eau+EDTA+glycérine. On neutralise le tout avec la triéthanolamine, puis on ajoute le Germaben II<sup>®</sup>.

35 On verse ensuite sous agitation le mélange A sur le mélange B. On homogénéise, puis on ajoute la dispersion obtenue comme à l'exemple 1. On homogénéise encore et on obtient ainsi une

crème utilisable matin et soir pour calmer les réactions allergiques cutanées en applications locales.

#### Exemple 5

05 Huile calmante anti-allergique

On dissout 0,1 g de poudre de phosphate de gamma-tocophérol disodique préparé selon une procédure similaire à celle de l'exemple 1, dans 99,9 g de trioctyle citrate sous agitation magnétique à 70°C pendant 8 h.

10 La solution huileuse ainsi obtenue peut être utilisée en applications locales, comme la crème de l'exemple 4.

#### Exemple 6

Lotion alcoolique après-rasage

15 Composition :

|                    |       |
|--------------------|-------|
| Phosphate de tocol |       |
| disodique          | 0,2 g |
| Ethanol            | 40 g  |
| Propylène glycol   | 0,5 g |
| Pantothénol        | 0,1 g |
| Excipient aqueux   |       |
| parfumé q.s.p.     | 100 g |

25 Préparation : On dissout séparément le phosphate de tocol disodique, préparé selon une procédure similaire à celle de l'exemple 1, dans l'alcool absolu d'une part, et les autres constituants dans l'eau d'autre part. On mélange les deux solutions obtenues et on homogénéise le tout au moyen d'ultrasons.

30 Cette lotion permet de calmer les irritations dues au rasage, appelées couramment "feu du rasage".

#### Exemple 7

Lotion anti-allergique préventive ou curative.

Composition :

|    |                              |          |
|----|------------------------------|----------|
|    | Dispersion du phosphate d'un |          |
|    | mélange de tocophérols       |          |
|    | extraits du soja, à 4 % en   |          |
| 05 | phosphate de tocophérols     | 25,00 g  |
|    | Ethanol                      | 10,00 g  |
|    | Propylène glycol             | 5,00 g   |
|    | Excipient aqueux q.s.p.      | 100,00 g |

10 La dispersion à 4 % en phosphate de tocophérols extraits du soja est préparée comme à l'exemple 1b) si ce n'est qu'elle est plus concentrée en phosphate de tocophérol.

Les constituants de la formule ci-dessus sont mélangés entre eux et homogénéisés au moyen d'ultrasons.

15

Exemple 8

Solution colloïdale anti-asthmatique

Composition

|    |                               |          |
|----|-------------------------------|----------|
|    | Dispersion à 4 % de phosphate |          |
| 20 | de dzéta-2-tocophérol         | 12,50 g  |
|    | Excipient aqueux tamponné +   |          |
|    | conservateur q.s.p.           | 100,00 g |

La dispersion de phosphate de dzéta-2-tocophérol monosodique est préparée comme à l'exemple 1. On obtient après homogénéisation aux ultrasons une solution colloïdale que l'on incorpore ensuite à l'excipient tamponné.

25

Cette solution peut être utilisée en pulvérisation dans les voies respiratoires supérieures, notamment pour calmer les toux asthmatiformes.

30

Exemple 9

Solution colloïdale pour les techniques de réanimation.

Composition

|    |                               |          |
|----|-------------------------------|----------|
|    | Dispersion à 4 % de phosphate |          |
|    | d'epsilon-tocophérol          | 7,50 g   |
| 35 | Excipient aqueux tamponné +   |          |
|    | conservateur q.s.p.           | 100,00 g |

Cette composition est préparée comme à l'exemple précédent.

05 Elle peut être utilisée pour combattre les effets toxiques des radicaux superoxydes qui se forment lors de la mise en oeuvre de techniques de réanimation avec l'oxygène. Elle est alors administrée en instillation intratrachéale, en même temps que l'administration du mélange gazeux.

Exemple 10

10 Fond de teint anti-allergique.

Composition

Phosphate de gamma-tocophérol

disodique 0,5 g

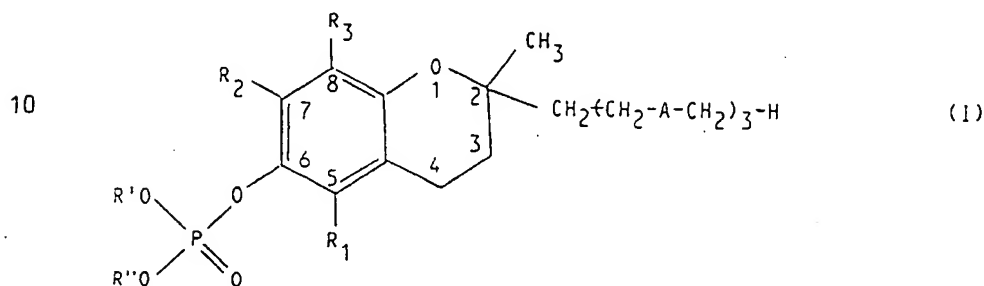
émulsion pigmentée pour fond de teint 99,5 g

15 On prépare cette composition en incorporant à la phase aqueuse de l'émulsion, le phosphate de tocophérol disodique préalablement dispersé dans l'eau. On procède ensuite de manière classique pour réaliser l'émulsion pigmentée.

20 Ce fond de teint minimise les risques de manifestations allergiques dûs à une matière première ou à une substance allergène venant au contact de la peau.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un phosphate de tocophérol autre que l' $\alpha$ -tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou de l'un de ses esters, de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

R' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, R'O représente un radical tocophéryle ;

R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou R''O représente une chaîne oxyéthylénée, de formule

25  $-(O-\overset{\overset{R_4}{|}}{CH_2}-CH)_n-OR_5$  dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et n représente un nombre entier supérieur ou égal à 1 ;

$R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, étant entendu que  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ne peuvent pas représenter simultanément un radical méthyle.

30 A représente les groupes :  $-\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH_2}-\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH}-$ , ou  $-\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH}=\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}-$ ,  
ou de l'un de ses sels, cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, à potentiel allergisant ou irritant réduit, ou destiné à la prévention ou au traitement des

manifestations allergiques, telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoire, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres.

05 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) précité est le phosphate de tocol, de bêta-tocophérol ou 5,8-diméthyltolcol ; gama-tocophérol ou 7,8-diméthyltolcol ; dzéta 1,2-tocophérol ou 5,7-diméthyltolcol ; delta-tocophérol ou 8-méthyltolcol ; èta-tocophérol ou 7-méthyltolcol ; le tocotriénol, dzéta 1-tocophérol ou 5,7,8-triméthyltocotriène-  
10 3',7',11'-ol ; epsilon-tocophérol ou 5,8-diméthyltocotriène-3',7',11'-ol ; ou gamma-tocotriénol ou delta-tocotriénol.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un mélange de phosphates de tocophérol(s), dont l'un au moins est autre que le phosphate d'alpha-tocophérol,  
15 ou de leurs esters ou de leurs sels, obtenu notamment par phosphatation d'un mélange de tocophérols extrait d'une plante telle que le soja.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 3 d'un composé de formule (I), tel que précédemment défini, de préférence  
20 à l'état de sel, sous forme de petites vésicules de type liposome obtenues par dispersion dudit composé ou dudit sel dans l'eau ou dans un milieu aqueux tel qu'une solution tampon.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la taille des vésicules est comprise environ entre  $6.10^{-2}$   $\mu\text{m}$  et  
25 2  $\mu\text{m}$ .

6. Utilisation selon l'une des revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que le milieu aqueux précité contient un agent biologiquement actif, ledit agent étant encapsulé au moins en partie après dispersion dans les vésicules précitées.

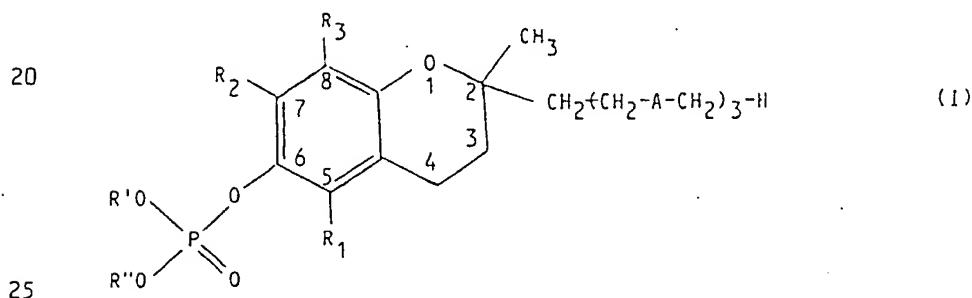
30 7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'agent biologiquement actif est une substance anti-allergique, telle qu'un extrait de Scutellaria comme par exemple un extrait de racine de Scutellaria Baicalensis Georgi, ou une substance anti-inflammatoire.

35 8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que la concentration en poids du composé de formule

(I) précitée, ou de l'un de ses sels, ou de leurs mélanges est comprise entre 0,001 et 10 %, de préférence entre 0,01 % et 1 %, et de préférence encore entre 0,05 % et 0,5 %, par rapport au poids total de la composition.

05 9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) précitée est un sel monosodique ou le sel disodique.

10 10. Composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, à potentiel allergisant ou irritant réduit, ou destinée notamment à la prévention ou au traitement des manifestations allergiques telles que l'allergie cutanée ou l'asthme bronchique, ou inflammatoires, ou à la prévention ou au traitement des effets nocifs des radicaux libres, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'un phosphate de tocophérol, autre  
15 que le phosphate d'alpha-tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d; ou de l'un de ses esters, de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

30 R' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, R''O représente un radical tocophéryle ;

R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou R''O représente une chaîne oxyéthylénée, de formule

35 
$$-(O-\overset{\overset{R_4}{|}}{CH_2}-CH)_n-OR_5$$
 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  représentent indépendamment



un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et n représente un nombre entier supérieur ou égal à 1 ;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, étant entendu que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ne peuvent pas

05 représenter simultanément un radical méthyle,

A représente les groupes :  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$ , ou  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ,

ou de l'un de ses sels, cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

10 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le composé de formule (I) précité est le phosphate de tocol, de bêta-tocophérol ou 5,8-diméthyltolcol ; gama-tocophérol ou 7,8-diméthyltolcol ; dzéta 1,2-tocophérol ou 5,7-diméthyltolcol ; delta-tocophérol ou 8-méthyltolcol ; éta-tocophérol ou 7-méthyltolcol ; le

15 tocotriénol, dzéta 1-tocophérol ou 5,7,8-triméthyltocotriène-3',7',-11'-ol ; epsilon-tocophérol ou 5,8-diméthyltocotriène-3',7',11'-ol ; ou gamma-tocotriénol ou delta-tocotriénol.

12. Composition selon la revendication 10 ou 11, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un mélange de phosphates de tocophérol(s),

20 dont l'un au moins est autre que le phosphate d'alpha-tocophérol, ou de leurs esters ou de leurs sels, obtenus notamment par phosphorylation d'un mélange de tocophérols extrait d'une plante telle que le soja.

13. Composition selon la revendication 10, 11 ou 12, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'un composé de

25 formule (I) tel que précédemment défini, de préférence à l'état de sel, sous forme de petites vésicules de type liposome obtenues par dispersion dudit composé ou dudit sel dans l'eau ou dans un milieu aqueux tel qu'une solution tampon.

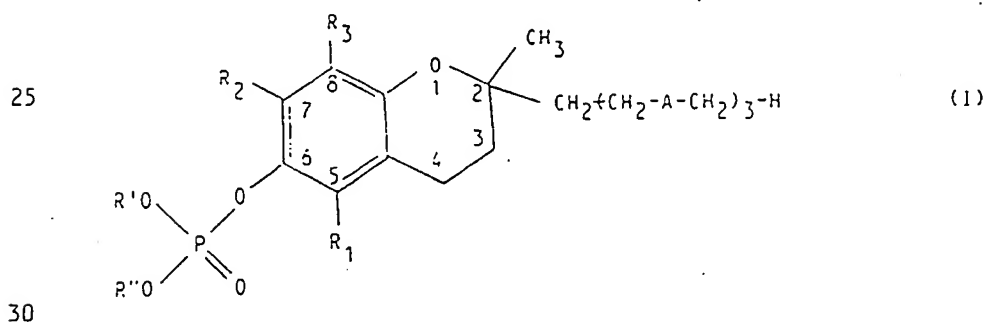
14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que la taille des vésicules est comprise environ entre  $6.10^{-2}$  µm et

30 2 µm.

15. Composition selon l'une des revendications 10 à 14, caractérisée en ce que le milieu aqueux précité contient un agent

35 biologiquement actif, ledit agent étant encapsulé au moins en partie après dispersion dans les vésicules précitées.

16. Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'agent biologiquement actif est une substance anti-allergique, telle qu'un extrait de *Scutellaria* comme par exemple un extrait de racine de *Scutellaria Baicalensis* Georgi, ou une substance anti-inflammatoire.
17. Composition selon l'une des revendications 10 à 16, caractérisée en ce que la concentration en poids du composé de formule (I) précitée, ou de l'un de ses sels, est comprise entre 0,001 et 10 %, de préférence entre 0,01 % et 1 %, et de préférence encore entre 0,05 % et 0,5 %, par rapport au poids total de la composition.
18. Composition selon l'une des revendications 10 à 15, caractérisée en ce que le sel du composé de formule (I) précitée est un sel monosodique ou le sel disodique.
19. Procédé pour diminuer le potentiel allergisant ou irritant d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, caractérisé en ce qu'il consiste à incorporer à ladite composition une quantité efficace d'au moins un phosphate de tocophérol, autre que le phosphate d'alpha-tocophérol, notamment sous sa forme dl ou d, ou de l'un de ses esters, de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

R' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, R'O représente un radical tocophéryle ;

- 05 R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, tel qu'en particulier le radical méthyle ou éthyle, ou R''O représente une chaîne oxyéthylénée, de formule

- 10 
$$-(O-CH_2-\overset{\overset{R_4}{|}}{CH})_n-OR_5$$
 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et n représente un nombre entier supérieur ou égal à 1 ;

$R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, étant entendu que  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ne peuvent pas représenter simultanément un radical méthyle.

- 15 A représente les groupes :  $-\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH_2}-CH-$ , ou  $-CH=\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}-$ ,  
ou de l'un de ses sels, cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que le composé de formule (I) précité est le phosphate de tocol, de bêta-tocophérol ou 5,8-diméthyltolcol ; gamma-tocophérol ou 7,8-diméthyltolcol ; dzéta 1,2-tocophérol ou 5,7-diméthyltolcol ; delta-tocophérol ou 8-méthyltolcol ; éta-tocophérol ou 7-méthyltolcol ; tocotriénol, dzéta 1-tocophérol ou 5,7,8-triméthyltocotriène-3',7',11'-ol ; epsilon-tocophérol ou 5,8-diméthyltocotriène-3',7',11'-ol ; ou gamma-tocotriénol ou delta-tocotriénol.

21. Procédé selon la revendication 19 ou 20, caractérisé en ce que le sel du composé de formule (I) précitée est un sel monosodique ou le sel disodique.

- 30 22. Procédé selon l'une des revendications 19 à 21, caractérisé en ce que la concentration en poids du composé de formule (I) précitée, ou de l'un de ses sels, est comprise entre 0,001 et 10 %, de préférence entre 0,01 % et 1 %, et de préférence encore entre 0,05 % et 0,5 %, par rapport au poids total de la composition.

23. .Phosphate de tocophérol, caractérisé en ce qu'il est  
choisi parmi le groupe consistant du monophosphate ou diphosphate  
de tocol, de tocotriénol, d'epsilon-tocophérol, de dzéta 1-tocophé-  
rol, de dzéta 2-tocophérol, d'êta-tocophérol, le diphosphate de  
05 bêta-tocophérol, le diphosphate de gamma-tocophérol, ainsi que leurs  
sels et esters.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00748

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A 61 K 7/48 A 61 K 7/06 A 61 K 31/665  
 A 61 K 9/127 C 07 F 9/655

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A 61 K C 07 F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X         | Chemical Abstracts, vol. 107, no. 10, 7 September 1987, (Columbus, Ohio, US), see page 390, abstract no. 83908d, & RO,A,89761 (INSTITUTUL ONCOLOGIC, BUCURESTI) 30 July 1986, see abstract | 10                    |
| A         | EP,A,0236120 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.) 9 September 1987, see the whole document   | 1,8,10,17             |
| A         | EP,A,0376162 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.) 4 July 1990, see the whole document  | 1,8,10,17             |
|           | -/--   |                       |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 1992 (12.11.92)

Date of mailing of the international search report

30 December 1992 (30.12.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office  
 Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. .

PCT/FR 92/00748

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|---|---|-----------------------|
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| A   | EP,A 0288969 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.) 2 November 1988, see page 3, lines 5-26; claims<br>- - -  | 1,8,10,<br>17         |
| A   | Patent Abstracts of Japan, vol. 12, no. 391 (C-537)(3238), 18 October 1988, & JP,A,63139114 (SHISEIDO CO., LTD) 10 June 1988, see the whole document<br>- - - | 1,8,10,<br>17         |
| A   | WO,A,8903689 (THE LIPOSOME CO., INC.) 5 May 1989, see abstract; claims<br>- - -   | 10,13-<br>15,17       |
| A   | EP,A,0332478 (LVMH RECHERCHE) 13 September 1989, see the whole document (cited in the application)<br>- - -   | 10,15,<br>16          |

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9200748  
SA 63238

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 08/12/92  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A- 0236120                             | 09-09-87            | JP-A- 62205091             | 09-09-87            |
|   |                     | CA-A- 1269669              | 29-05-90            |
|   |                     | DE-A- 3781177              | 24-09-92            |
|   |                     | US-A- 4914197              | 03-04-90            |
| EP-A- 0376162                             | 04-07-90            | JP-A- 2172910              | 04-07-90            |
|   |                     | US-A- 4973472              | 27-11-90            |
| EP-A- 0288969                             | 02-11-88            | JP-A- 63270626             | 08-11-88            |
|   |                     | US-A- 4888329              | 19-12-89            |
| WO-A- 8903689                             | 05-05-89            | EP-A- 0382779              | 22-08-90            |
|   |                     | JP-T- 3500651              | 14-02-91            |
| EP-A- 0332478                             | 13-09-89            | FR-A- 2628317              | 15-09-89            |
|   |                     | CN-A- 1037834              | 13-12-89            |
|   |                     | DE-U- 6890105              | 30-04-92            |
|   |                     | WO-A- 8908447              | 21-09-89            |
|   |                     | JP-T- 3504598              | 09-10-91            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n° 92

PCT/FR 92/00748

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>  |  |   |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB   |  |   |
| Int.C1.5<br>A 61 K 9/127  | A 61 K 7/48<br>C 07 F 9/655  | A 61 K 7/06<br>A 61 K 31/665                |
| <b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>   |  |   |
| Documentation minimale consultée <sup>8</sup>   |  |   |
| Système de classification   | Symboles de classification   |   |
| Int.C1.5  | A 61 K   | C 07 F                                      |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>   |  |   |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>   |  |   |
| Catégorie <sup>o</sup>  | Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>  | No. des revendications visées <sup>14</sup> |
| X   | Chemical Abstracts, vol. 107, no. 10, 7 septembre 1987, (Columbus, Ohio, US), voir page 390, abrégé no. 83908d, & RO,A,89761 (INSTITUTUL ONCOLOGIC, BUCURESTI) 30 juillet 1986, voir abrégé<br>--- | 10  |
| A   | EP,A,0236120 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.) 9 septembre 1987, voir le document en entier<br>---  | 1,8,10,<br>17                               |
| A   | EP,A,0376162 (SENJU PHARMACEUTICAL CO.) 4 juillet 1990, voir le document en entier<br>---<br>-/-   | 1,8,10,<br>17                               |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>o</sup> Catégories spéciales de documents cités:<sup>11</sup></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> |  |   |
| <b>IV. CERTIFICATION</b>  |  |   |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée   | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale   |   |
| 12-11-1992  | 30. 12. 92   |   |
| Administration chargée de la recherche internationale   | Signature du fonctionnaire autorisé  |   |
| OFFICE EUROPEEN DES BREVETS   | Mme Dagmar FRANK   |   |



PC171R 02/03/90

| III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS <sup>14</sup> |  | (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA<br>DEUXIEME FEUILLE) |
|--|--|--|
| Catégorie °  | Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire<br>des passages pertinents <sup>17</sup>  | No. des revendications<br>visées <sup>18</sup>                 |
| A  | EP,A,0288969 (SENJU PHARMACEUTICAL<br>CO.) 2 novembre 1988, voir page 3, lignes 5-26;<br>revendications<br>---   | 1,8,10,<br>17  |
| A  | Patent Abstracts of Japan, vol. 12, no. 391<br>(C-537)(3238), 18 octobre 1988, & JP,A,63139114<br>(SHISEIDO CO., LTD) 10 juin 1988, voir le<br>document en entier<br>--- | 1,8,10,<br>17  |
| A  | WO,A,8903689 (THE LIPOSOME CO.,<br>INC.) 5 mai 1989, voir résumé; revendications<br>---  | 10,13-<br>15,17  |
| A  | EP,A,0332478 (LVMH RECHERCHE) 13<br>septembre 1989, voir le document en entier (citée<br>dans la demande)<br>-----   | 10,15,<br>16   |

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200748  
SA 63238

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08/12/92.  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A- 0236120                                   | 09-09-87               | JP-A- 62205091                          | 09-09-87               |
|   |                        | CA-A- 1269669                           | 29-05-90               |
|   |                        | DE-A- 3781177                           | 24-09-92               |
|   |                        | US-A- 4914197                           | 03-04-90               |
| EP-A- 0376162                                   | 04-07-90               | JP-A- 2172910                           | 04-07-90               |
|   |                        | US-A- 4973472                           | 27-11-90               |
| EP-A- 0288969                                   | 02-11-88               | JP-A- 63270626                          | 08-11-88               |
|   |                        | US-A- 4888329                           | 19-12-89               |
| WO-A- 8903689                                   | 05-05-89               | EP-A- 0382779                           | 22-08-90               |
|   |                        | JP-T- 3500651                           | 14-02-91               |
| EP-A- 0332478                                   | 13-09-89               | FR-A- 2628317                           | 15-09-89               |
|   |                        | CN-A- 1037834                           | 13-12-89               |
|   |                        | DE-U- 6890105                           | 30-04-92               |
|   |                        | WO-A- 8908447                           | 21-09-89               |
|   |                        | JP-T- 3504598                           | 09-10-91               |

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82